

Neuere Aspekte über das C-reaktive Protein

**Eine Übersicht über Wesen und neuere Befunde
des C-reaktiven Proteins unter Einbeziehung
klinischer Gesichtspunkte**

von

Yehia El-Moawen

aus

Alexandrien/Ägypten

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für klinische Immunologie
des Universitätskrankenhauses Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. F. Scheiffarth

Neuere Aspekte über das C-reaktive Protein

Eine Übersicht über Wesen und neuere Befunde
des C-reaktiven Proteins unter Einbeziehung
klinischer Gesichtspunkte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Yehia El-Moawen

aus

Alexandrien/Ägypten

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Prof. Dr. F. Scheiffarth

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 7. 1969

Meinen Eltern in Dankbarkeit

gewidmet

Herrn Professor Dr. F. Scheiffarth möchte ich für die freundliche Übernahme des Referates und die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Frl. PD Dr. H. Götz, die mir immer mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand, meinen Dank auszusprechen.

Die nahezu unübersehbare Literatur (5,6,7,11,12,14,15,18,24, 28,30,32,43,47,48,50,54,55,64,70,71) über das C-reaktive Protein (CRP), die sich sowohl in größeren Übersichten (13, 26,62,74) als auch in einer Vielzahl von Einzelmitteilungen, hier mit Fragen über Zusammenhänge zwischen Rheumatismus, Myocardinfarkt, Tumoren, Infektionskrankheiten, Operationen, Hautkrankheiten, gynäkologischen und geburtshilflichen Problemen, ihren Niederschlag finden, beweist die Aktualität, aber auch die bis heute noch nicht völlig befriedigende Lösung des Wesens dieses Serumfaktors.

In allen diesen Publikationen und zusammenfassenden Betrachtungen wird das CRP als ein pathologischer Serumeiweißkörper definiert (1,2,9,10,11,19,21,26,27,30,31,34,36, 41,43,61,62,75,77), der als Indikatorfaktor bei akuten Abwehr- und Inflamationsprozessen in mehr oder weniger hoher Konzentration im Serum nachweisbar wird. Diese Zusammenhänge mit akut entzündlichen Erkrankungen und Schüben haben diesem Protein u.a. den Namen "acute phase protein" verliehen.

Entdeckt wurde das CRP 1930 von TILLET und FRANCIS (69), die die Beobachtung gemacht haben, daß dieser im Serum von Pneumoniekranken nachweisbare Eiweißkörper mit dem C-Polysaccharid bestimmter Pneumokokkenstämme in Anwesenheit von Calciumionen eine Präzipitation bewirken. Diese Reaktion gelang jedoch nicht nur mit den Seren von akut an Pneumonie erkrankten Personen, sondern trat bei vielen Krankheitsbildern auf, die mit Entzündung und Gewebszerfall einhergingen. Diese primär entdeckte Eigenschaft der Agglutinabilität von C-Polysaccharid hat dem Protein seinen Namen C-reaktives Protein gegeben.(4).

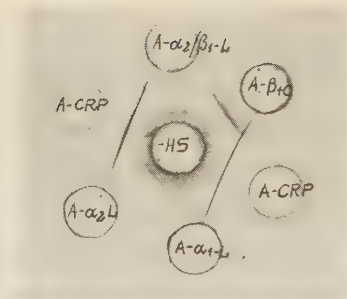
Wiewohl das CRP als ein Serumprotein charakterisiert werden kann, ist seine Zuordnung zu einem bestimmten Proteinsystem des menschlichen Serums bislang Gegenstand zahlloser Untersuchungen und weitreichender Diskussionen geblieben.

Bisherige Aufklärungsarbeit über biochemische und immunologische Eigenschaften des CRP haben im einzelnen zu folgender Charakterisierung geführt:

Es handelt sich um ein Protein mit einer Sedimentationskonstanten von 7,5 S (61), einem Molekulargewicht von 21.000 und einem Stickstoffgehalt von 14,66 %. McCARTY (34) konnte das CRP aus Exsudaten isolieren und kristallin darstellen. Einer Beobachtungstatsache zufolge findet sich das CRP häufig assoziiert mit Lipoproteiden bzw. Lipoiden. Zu seiner Reindarstellung bedarf es infolgedessen der Entfernung dieser Serumlipoide durch Alkohol/Äther-Ge-

misch oder Chloroform. Aus dieser Vergesellschaftung mit Lipiden wurde die Möglichkeit erörtert, daß verwandtschaftliche Beziehungen zwischen dem CRP und den normalen Lipoproteiden des Serums bestehen, ganz abgesehen davon, daß CRP tatsächlich Lipoproteideigenschaften besitzen soll. In eigenen Studien konnte jedoch auf Grund immunochemischer Analysen gezeigt werden, daß das CRP mit den normalen Serumlipiden keine immunologischen Identitäts- oder Verwandtschaftsreaktionen aufweist (unveröff.^{*)}). Darüber hinaus konnte das CRP als Glykoproteid charakterisiert werden. Sein Kohlenhydrat-Gehalt unterscheidet sich von dem von Serum Gammaglobulinen (61, 77). Der isoelektrische Punkt liegt bei PH 4,82. Seine elektrophoretische Beweglichkeit entspricht der eines normalen Gammaglobulins. Widersprüchliche Angaben in der älteren Literatur (8,17,46), wonach das CRP im elektrischen Feld einem Alpha₁-Globulin (46) bzw. einem Beta-Globulin entsprechen soll (8, 17), sind zum Teil durch Fehlinterpretation oder durch technisch ungenügende Differenzierung bedingt. Dies gilt insbesondere für die mit immunoelektrophoretischer Technik erzielten Ergebnisse. Nach den überzeugenden Befunden von HEDLUND und BRATTSTEN (22) sowie ZACH und ZIMMERMANN (78) ist das CRP zufolge seiner elektrophoretischen Mobilität einwandfrei der Gruppe der Gamma-Immunglobuline zuzuordnen. Alle inzwischen mitgeteilten Befunde gleicher Art stimmen mit diesen Resultaten überein. Eigene umfangreiche Studien mit der gleichen Fragestellung der Lokalisation des CRP

*)Abb. 1



bb. 1 Zweidimensionale Immuno-Doppeldiffusion im Agargel nach OUCHTERLONY.

Darstellung der Korrelationen zwischen Serumlipoproteiden und C-reaktivem Protein. Es besteht in keinem Falle eine immunologische Identitätsreaktion, auch keine partielle Identität.

HS = Humanserum

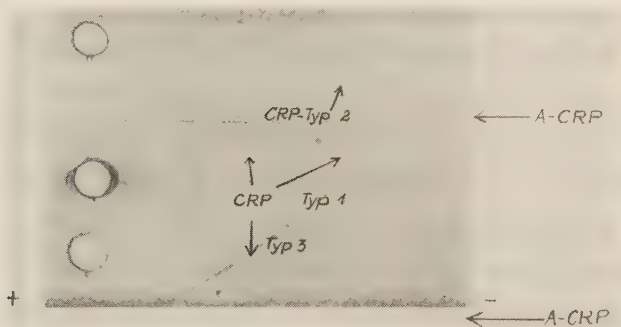


Abb. 2 Immunelektrophoretische Darstellung verschiedener Präzipitationsphänomene des C-reaktiven Proteins. Oben Typ 2, Mitte Typ 1, unten Typ 3.

innerhalb des Proteinsystems des menschlichen Serums bestätigen diese Beobachtungstatsache (3,9,10,18,36,45,51,68). Auf Grund des spezifischen Präzipitationsphänomens, der Resultierenden aus dem elektrophoretisch getrennten CRP und einem spezifischen Anti-CRP vom Kaninchen konnten drei verschiedene Typen herausgestellt werden:

- Typ 1: relativ langgestreckte, schwach gebogene (gedoppelte) Präzipitationslinie, die bei Darstellung mit einem polyvalenten Antihumanserum geringfügig unterhalb der Gamma-G-Linie verläuft.
- Typ 2: relativ kathotisch gelegene (Gamma_2), kurzbogige Präzipitationslinie.
- Typ 3: relativ kurzbogige, mit geringerer elektrophoretischer Wanderungsgeschwindigkeit ausgestattete Präzipitationslinie.

Am häufigsten findet sich dabei Typ 1 und 2 (Abb. 2).

Neuere biochemische Analysen zur Aufklärung der Molekülstruktur (19, 23, 51, 56, 61) haben ergeben, daß das CRP mit hoher Wahrscheinlichkeit aus mindestens 2, wahrscheinlich 4 Polymären besteht. Ihre Bindung erfolgt ebenfalls mit Wahrscheinlichkeit über Di-Sulfidbrücken. Es gelingt infolgedessen CRP mit Merkaptanen in niedrige molekulare Komponenten zu dissoziieren. Darüber hinaus wurde durch Einwirkung von Papain bzw. Merkuropapain das CRP teilweise abspaltbar. Es entstehen niedrige molekulare Produkte mit immunologischer Teilidentität, jedoch unterschiedlicher

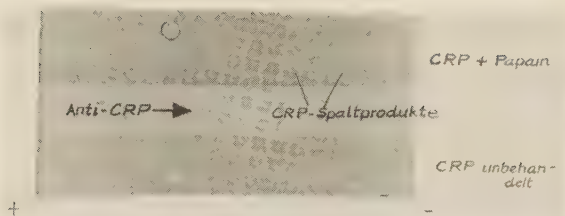


Abb. 3 Immunelektrophoretische Darstellung von Spaltungsphänomenen eines gereinigten C-reaktiven-Protein-Präparates. Oben Spaltprodukt nach Einwirkung von Papain; unten unbehandeltes, gereinigtes CRP.

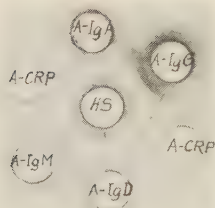


Abb. 4 Zweidimensionale Immuno-Doppeldiffusion im Agargel nach OUCHTERLONY. Darstellung der Beziehungen des C-reaktiven Proteins zu den Immunglobulinklassen des normalen menschlichen Serums.

elektrophoretischer Beweglichkeit. Eigene Versuche mit enzymatischer Spaltung an rein dargestelltem CRP bestätigen diese Untersuchungsergebnisse anderer Autoren (19, 23). Wesentlich dabei ist auf Grund der eigenen Erfahrungen die Einwirkungsdauer z.B. von Papain auf das CRP-Präparat. Bei nur 2- bis 6-stündiger Inkubation kommt es lediglich zu einer Auflockerung des CRP mit dem Resultat einer wesentlich länger gezogenen Präzipitationslinie, die jedoch ihre anti-CRP-bindenden Eigenschaften in offenbar vollem Umfange bewahrt hat. Eine Spaltung ist an diesem Präzipitat nicht wahrzunehmen. Es zeigt sich allenfalls eine Doppelung der Linie. Bei längerer Einwirkung, d.h. bis zu einer Dauer von 17 Stunden, kommt es jedoch zu einem Spaltungsphänomen mit Darstellung von zwei elektrophoretisch unterschiedlich wandernden Fraktionen mit immunologischer Teilidentität (Abb. 3).

Auf Grund seiner immunologischen Eigenschaften handelt es sich - wie bereits dargelegt - um ein Protein, welches mit typenunspezifischem somatischen C-Pneumokokkenpolysaccharid ein unlösliches Präzipitat bildet. Wesentlich ist dabei, daß diese Reaktion nur in Gegenwart von Ca-Ionen erfolgt (77). Diesem Tatbestand zufolge scheint das CRP zwar antigenbindende Funktionen zu besitzen, es wird jedoch nicht als Antikörper betrachtet, was auf Grund der bisherigen Aufzeichnungen in der einschlägigen Literatur damit begründet wird, daß dieses CRP viel früher als spezifische

Antikörper in Erscheinung tritt, und daß es nur flüchtig, d.h. nur während der akuten Infektions- bzw. Entzündungsphase nachweisbar ist, ferner damit, daß es bei Aussalzen nicht mit den Globulinen, sondern mit Serumalbumin ausfällt (2) und daß es schließlich auch bei Agammaglobulinämie nachweisbar ist (s.b.62).

Dieser Tatbestand wird u.a. durch tierexperimentelle Befunde bekräftigt, wonach bei Kaninchen, welche durch Thorotrast-Injektionen eine Blockade des RHS bewirkt bekamen und welche noch CRP zu binden vermögen. Das gilt auch für Versuche nach Röntgenganzbestrahlungen (35, 52).

Unter pathologischen Bedingungen ist das CRP in folgenden biologischen Flüssigkeiten nachzuweisen:

Serum und Plasma, Liquor, Pleura- und Aszitesflüssigkeit sowie Gelenkpunktate.

Wiewohl in Einzelmitteilungen des CRP-Schrifttums (15, 47, 55, 72) über den Nachweis des CRP's im Serum klinisch Gesunder existieren, wurde die Frage nach einem möglicherweise physiologischen Eiweißkörper bis heute nicht näher verfolgt. In einer Untersuchungsreihe an insgesamt 50 (45) bzw. 90 (18,59) Blutspendeseren wurde im eigenen Arbeitskreis diese Frage aufgegriffen und unter Verwendung eines spezifischen Anti-CRP-Serums in verschiedenen Verdünnungen mit Hilfe der zweidimensionalen Immunodiffusionstechnik im Agargel untersucht. Auf Grund der Ergebnisse konnte festge-

stellt werden, daß in einem Prozentsatz zwischen 96 und 100 das CRP in einer offenbar geringen Konzentration in diesem Untersuchungsgut nachzuweisen war. Eine weitere Untersuchungsserie an über 1.000 Blutspendeseren (unveröff.) ergab in 96,4 % ebenfalls den positiven Nachweis des CRP. Diese Beobachtungstatsache gibt Grund zu weiteren Untersuchungen und biochemischer Aufklärungsarbeit am spezifischen CRP Anti-CRP-System. In einer Reihe von Einzelanalysen wurden solche Untersuchungen vorgenommen. Dabei kam es darauf an, das CRP nochmals einem bestimmten Serumproteinsystem zuzuordnen. Dies war zunächst mit der Immunelektrophorese erfolgt. Das CRP erwies sich hier einwandfrei als ein Gamma-Globulin. Dies gilt sowohl für das CRP der pathologischen Sphären als auch für das CRP der Blutspendeseren. Untersuchungen zur Frage einer Identität des CRP der Normal- wie der Patientenseren - ergab einwandfreie Übereinstimmung in ihrer immunologischen Eigenschaft. Mit Bezug auf Beziehungen des CRP zu den bekannten Immunglobulinklassen des menschlichen Serums, wie IgA, IgG, IgM sowie IgD hat sich erwiesen, daß das CRP mit keinem dieser Immunglobuline eine Identität, nicht einmal Teilidentität ergab (Abb. 4). Mit anderen Worten, das CRP stellt ein eigenständiges Globulin mit den elektrophoretischen Eigenschaften eines Gamma-globulins dar.

Der Nachweis des CRP erfolgt heute im allgemeinen durch die Präzipitationsreaktion unter Verwendung eines spezifischen,

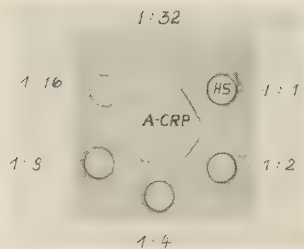


Abb. 5 Zweidimensionale Immuno-Doppeldiffusion im Agargel. "Rosetten-Test"-Anordnung zur semiquantitativen Bestimmung des C-reaktiven Proteins.

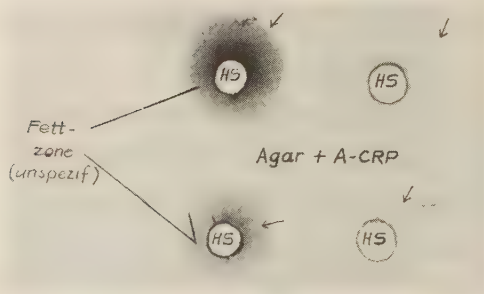


Abb. 6 Radiale, einfache Immunodiffusion im Agargel zur exakt quantitativen Bestimmung des C-reaktiven Proteins.

im heterologen Sensibilisierungsversuch hergestellten Antiserums, das entweder an Latex-Partikel gekoppelt als Agglutinationsreaktion oder direkt zugeführt als Präzipitationsreaktion, hier entweder im Kapillartest oder im Agargel als zweidimensionale Immunodoppeldiffusion und als radiale Immunodiffusion zur Anwendung kommt. Sowohl mit der Latex-Agglutinationstechnik als auch mit der Agartechnik können Titerbestimmungen vorgenommen werden. Damit gelingt in gewissem Umfange eine semiquantitative Bestimmung des CRP in pathologischen Seren sowie eine exakt quantitative immunchemische Bestimmung mit Hilfe der radialen Immunodiffusionstechnik im Agargel (Abb.5-6). Für den Nachweis des CRP in Normalseren eignet sich der Latex-CRP-Test unter Verwendung handelsüblicher Reagenzien und Latex-Partikel nicht. Für die Agartechniken ist es erforderlich, die handelsüblichen Antiseren in hohem Maße zu verdünnen; die Optima liegen bei 1:256 und 1:512 (16,20,29,33,37,39,40,42,44,49,53,57,58,60,63,65,66,67,73,76). Dasselbe gilt für den Nachweis des elektrophoretisch getrennten Patienten- bzw. Normalserums. Der früher geübte Nachweis des CRP unter Verwendung des Pneumokokken-C-Polysaccharids ist heute für die praktisch-klinische Routinediagnostik nicht mehr gebräuchlich.

Ohne auf besondere Beziehungen des CRP in den Seren verschiedener Spezies einzugehen, wie dies in den einschlägigen Übersichtsarbeiten in hervorragender Weise geschehen ist (2,21c,27,35,38a,52,56), sei darauf hingewiesen, daß

das CRP in den Seren anderer Spezies unter gleichen Bedingungen, also in akuten Phasen von Infekt-, Entzündungs- und Zerfallsprozessen vorkommt und daß es darüber hinaus eine Teilidentität mit dem CRP untereinander aufweist. Dieser Besonderheit wird insofern Rechnung getragen, als z.B. das CRP des Kaninchenserums mit CxRP bezeichnet wird.

Über den Bildungsort des CRP sind zwar unterschiedliche Angaben gemacht worden, sie laufen jedoch sämtlich darauf hinaus, daß das CRP offensichtlich in den Zellen des RES produziert wird. Neuere radioimmunologische Studien haben vor allem die Leber als die Produktionsstätte des CRP deklariert (25).

Eigene fluoreszenzoptische Untersuchungen unter Verwendung eines Fluoreszein-Isothiocyanats-markierten Anti-CRP-Serums haben ergeben, daß tatsächlich in der Leber zelluläre Elemente eine positive Bindung dieses markierten Antiserums aufweisen, daß aber darüber hinaus auch Zellen im Knochenmark, in der Milz und in Lymphknoten diese Fähigkeit besitzen, so daß daraus der Schluß gezogen werden darf, daß das CRP in allen Zellen des retikulo-histiozyter Systems gebildet werden kann (15,72).

Wiewohl eine Reihe von experimentellen Untersuchungsergebnissen (s. bei 26,35,52, s. bei 62) die CRP-Bildung ohne gleichzeitige Antikörperbildung aufzuzeigen vermag, und obwohl für die Spezifität einer definierten Antigenbindung,

oder anders ausgedrückt, für die Spezifität eine Antikörpernatur kein hinreichender Anhalt geboten ist - als grundlegende Unterschiede zur Antikörpernatur wurden bislang angeführt: unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit (Alpha- und Betaglobuline), Ausfällbarkeit mit Albuminen, spezifische Bindungsfähigkeit nur bei Anwesenheit von Calciumionen, Produzierbarkeit auch bei Insuffizienz des RHS, flüchtige Existenz - so darf unseres Erachtens nicht übersehen werden, daß doch auf Grund dieser neueren im bisherigen dargelegten Charakteristika des CRP etliche Kriterien gegeben sind, die das CRP zumindest in die Gruppe der normalen Gammaglobuline mühelos einordnen lassen. Berücksichtigt man überdies die von der WHO geforderten Merkmale eines Immunglobulins, so sind nahezu alle Punkte erfüllbar:

1. Immunglobuline müssen Normalproteine sein, dies trifft für das CRP zu.
2. Immunglobuline müssen auf Grund ihrer elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit in einem obligaten gepufferten Milieu die Wanderungsgeschwindigkeit von Gammaglobulinen besitzen. Das konnte - wie dargelegt - auch für das CRP erwiesen werden.
3. Immunglobuline müssen antigenbindende Eigenschaften besitzen. Das trifft auch für das CRP zu, wenngleich in diesem Falle nur eine bestimmte Antigengruppe geeignet ist.
4. Immunglobuline müssen eine gleichartige Molekülstruktur mit dem Nachweis von klassenspezifischen H-chains und

von L-chains mit Verwandtschaftsreaktionen zu den übrigen Immunglobulinklassen aufweisen. Diese Struktureigenschaften sind für das CRP in noch nicht genügendem Maße aufgeklärt. Immerhin gelingt die Spaltung des CRP durch Papain mit dem Nachweis einer durch anti-CRP-präzipitierbaren Komponenten, die möglicherweise den H-chains gleichkommt. Für die L-chains sind allerdings bislang nur positive Präzipitatbildungen mit partieller Identität nachweisbar geworden.

5. Immunglobuline können im Sinne einer Paraproteinbildung pathologisch in Erscheinung treten. Für die bislang bekannten Immunglobuline konnten solche Paraproteine unter Beweis gestellt werden. Für das CRP konnte allerdings bis heute ein entsprechendes pathologisches Äquivalent nicht aufgezeigt werden.

Wenngleich die Immunglobulinnatur hiermit nicht in allen Punkten erfüllbar ist, so ist festzustellen, daß zum Punkt 4 in nicht genügendem Umfange Untersuchungsergebnisse vorliegen, so daß darüber letzte Aussagen noch nicht gemacht sind. Es erscheint nicht beweisend, daß mit einem Anti-L-chain-Antiserum eine nur partielle Identitätsreaktion nachweisbar geworden ist. Bekanntlich sind die handelsüblichen Fab-Antisera nicht spezifisch gegen L-Ketten gerichtet, sondern sie enthalten bekanntlich gleichzeitig eine Anti-H-chain-Komponente, welche in den vorliegenden Analysen zwangsläufig zu einem totalen Kreuzungsphänomen führen mußten. Dasselbe

kann im übrigen auch zwischen Gamma-A- und Gamma-G-Immunglobulinen demonstriert werden.

Zu Punkt 5 ist festzustellen, daß auch bei Immunglobulinen der bekannten Klassen, die in nur geringer Konzentration vorliegen, eine Paraproteinbildung weit weniger häufig ist als bei jenen, die in höherer Konzentration im Serum vertreten sind. Das gilt vor allem für das Gamma D, von welchem in der Weltliteratur bis heute nicht mehr als 45 Casus mit spezifischer Gamma-D Paraproteinämie bekannt geworden sind. Das gilt in noch höherem Maße für das Gamma E, von welchem unseres Wissens bis heute nur ein einziger Fall mitgeteilt wurde.

Zusammenfassend darf also festgestellt werden, daß das CRP seinem Wesen nach ein Gammaglobulin mit Glykoproteideigenschaften darstellt, das sich von den übrigen Gammaglobulinen in seiner antigenen Eigenschaft einwandfrei unterscheidet. Es besitzt die Fähigkeit, antigene Faktoren zu binden, es kommt in praktisch jedem Normalserum vor und hat offensichtlich Anteil an den aktiven Abwehrmechanismen eines Organismus.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ABERNETHY, T.J. and O.T. AVERY:

The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. I. Distribution of the C-reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C-polysaccharid of pneumococcus.

J. Exper. Med. 73, 173 (1941)

2. ANDERSON, H.C. and M. McCARTY:

a) Determination of C-reactive protein in the blood as a measure of activity of the disease process in acute rheumatic fever.

Amer. J. Med. 8, 445 (1950)

b) Occurrence in the rabbit of an acute phase protein analogous to human C-reactive protein.

J. Exper. Med. 93, 25 (1951)

3. ANZAI, T., K. SATO, M. FUKUDA and CH.M. CARPENTER:

Immunoelectrophoretic patterns of C-reactive protein in serum and ascitic fluid from patients with cancer.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 120, 94 (1965)

4. ASH, R.:

Nonspecific precipitins for pneumococcic fraction C in acute infections.

J. Infect. Dis. 53, 89 (1933)

5. BAUER, H. and D. SEITZ:

Klinische Untersuchungen über das Akute-Phase-Protein (C-reaktives Protein)

Klin. Wschr. 31, 323 (1953)

6. BEREZHNOY, TUZ.:
Cryoglobulins and C-reactive protein in the blood serum of patients with lupus erythematosus.
Vestn. Derm. Vener. 39, 27-30 (1965)
7. BORON, P. und D. PROKOPOWICZ:
Studies on the incidence of C-reactive protein (CRP) in the cerebrospinal fluid.
Untersuchungen über das Vorkommen von C-reaktivem Eiweiß (CRP) im Liquor cerebrospinalis.
Deutsch. Gesundh. 21, 2467-2470 (1966)
8. BURTIN, P.:
Etude immunoélectrophorétique de la C-reactive Protéine.
Sem. hôp. Paris 33, 2177 (1957)
9. BUSTAMANTE, V.:
Etude immunoélectrophorétique sur papier et gélose de la localisation des différents anticorps bactériens et la CRP.
Bulletin de la Société de Chimie Biologique 39, 155 (1957)
10. BUSTAMANTE, V., J. ARINO und L.M.Y. PINES:
Localisation de la protéine C-reactive dans les fractions électrophorétique du serum.
Presse méd. 65, 313 (1957) et
Rev. Clin. Espan. 67, 9 (1957)
11. CARPENTER, C.M., C.L. HEISKELL and H. ALDRICH:
The significance of abnormal serum proteins in cancer detection.
Rocky Mountain Med. J. 63, 59-63 (1966)
12. CROXATTO, H.D., E.T. NISHIMURA and K. YAMADA:
Liver necrosis induced by homologous "acute phase protein" in rabbits.
Arch. Path. (Chicago) 86, 383-389 (1968)

13. DIMMICK, B.M.:
A report of C-reactive protein.
Amer. J. Med. Technol. 23, 53 (1957)
14. DUVINA, Pl., F. BEHINI und S. BERTI:
Behavior of C-reactive protein in the 1st 40 days
of life of the premature infant.
Comportamento della proteina C-reattiva nei primi
quaranta giorni di vita del neonato immaturo.
Riv. Clin. Pediat. 77, 76-83 (1966)
15. FISCHER, G.W., N.A. VEDROS and M.V. ROTHLAUF:
Serologic and fractionation studies of C-reactive
protein.
J. Inf. Dis. 106, 174 (1960)
16. FUKUDA, M., CH.L. HEISKELL and CH.M. CARPENTER:
A method for quantitative determination of C-reactive
protein using gel-diffusion.
Amer. J. Clin. Pathol. 32, 507 (1959)
17. GAUTIER, A. et J.J. SCHEIDEGGER:
Qu'est-ce que la protéine-C?
Schweiz. Med. Wschr. 87, 950 (1957)
18. GÖTZ, H., M. PEREZ-MIRANDA und F. SCHEIFFARTH:
a) Antigeneigenschaften des C-reaktiven Proteins.
z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 7/3, 275-277 (1969)
b) Neuere Ergebnisse über das C-reaktive Protein.
Vortrag Coll. Protides Biol. Fluids, Brügge 1969
19. GOTSCHLICH, E.C. and G.M. EDELMANN:
C-reactive protein: a molecule composed of subunits.
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 54, 558-566 (1965)

20. GRABAR, P. et C.A. WILLIAMS:

Methode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétique et immunochimique d'un melange de protéine; Application au sérum sanguine.
Biochim. biophys. Acta 10, 193 (1953)

21. HEDLUND, P.:

- a) The production of the acute phase protein after nonspecific stimulation.
Acta med. Scand. 118, 329 (1944)
- b) HEDLUND, P. and I. BRATTSTEN:
Electrophoretic analysis of human acute phase protein.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 7, 99 (1955)
- c) Clinical and experimental studies on C-reactive protein (acute phase protein).
Acta med. Scand. Suppl. 361, (1961)

22. HEDLUND, P. and I. BRATTSTEN:

Isolation of acute phase protein by means of continuous zone electrophoresis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 8, 213 (1956)

23. HOKAMA, Y. and R.F. RILEY:

Purification of C-reactive protein, an acute phase protein of human serum.
Biochim. biophys. Acta 74, 305 (1963)

24. HOKAMA, Y., H.D. CROXATTO and K. YAMADA:

The occurrence of immunologically common antigenic components in C-reactive protein and human hepatic and erythrocyte catalases.
Cancer. Res. 27, 2300-2308 (1967)

25. HURLIMANN, J., G.J. THORBECKE and G.M. HOCHWALD:

The liver as the site of C-reactive protein formation.
J. Exper. Med. 123, 365-378 (1966)

26. KEITEL, W.:

Das C-reaktive Protein.

Med. Klin. 57, 1925 (1962)

27. KUSHNER, I. and M.H. KAPLAN:

Studies of acute phase protein. III. Elicitation of Cx-reactive protein in relation to immune elimination of antigen and appearance of circulating antigen-antibody complexes.

J. Immunol. 92, 55-60 (1964)

28. LAPSZEWICZ, A.:

C-reactive protein (CRP) in the cerebrospinal fluid.

Postepy Hig Med. Dosw. 18, 257-265 (1964) Pol.

29. LIBRETTI, A., M.A. KAPLAN and M. GOLDIN:

Precipitin analysis of C-reactive protein by gel-diffusion.

Proc. Soc. exp. Biol. 90, 481 (1955)

30. LÖFSTRÖM, G.:

a) Serologic studies in acute pneumonias.

Nord. med. 2, 1927 (1939)

b) Nonspecific capsular swelling in pneumococci.

Acta med. Scand. 110, 49 (1942)

c) Nonspecific capsular swelling in pneumococci.

Acta med. Scand. 141, 57 (1943)

d) Comparison between the reaction of acute phase serum with pneumococcus C-polysaccharid and with pneumococcus type 27.

J. Exper. Pathol. 25, 21 (1944)

e) Acute phase serum in rabbits; capacity of pneumococcus strains which react specifically with type 16 antipneumococcus serum to cause nonspecific capsular swelling with acute phase serum from rabbits.

Acta med. Scand. Suppl. 196, 575 (1947)

31. MacLEOD, C.M. and O.T. AVERY:

The occurrence during acute infection of a protein not normally present in the blood.

II. Isolation and properties of the C-reactive protein.

III. Immunological properties of the C-reactive protein and its differentiation from normally blood proteins.

a) J. exper. Med. 73, 183 (1941)

b) J. exper. Med. 73, 191 (1941)

32. MacFARLANE, H., R.A. CROCKSON and J.V. JONES:

C-reactive protein in macroglobulinaemia and multiple myelomatosis.

Clin. Chim. Acta 13, 273-277 (1966)

33. MANCINI, G., A.O. CARBONARA and J. F. HEREMANS:

Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.

Immunochemistry 2, 235 (1965)

34. McCARTY, M.:

The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood,

IV. Crystallization of the C-reactive protein.

J. exper. Med. 85, 491 (1947)

35. MONTELLA, S. and H.F. WOOD:

Studies on the Cx-reactive protein.

II. Inhibition of the Cx-reactive protein response in rabbits by blockade of the reticulo-endothelial system.

J. Exper. Med. 106, 321 (1957)

36. MÜLLER, W., N. KLEINE und M. MATTHES:

Die Präzipitationsanalyse des C-reaktiven Proteins im Agar-Diffusionstest und seine Lokalisation in der Immunelektrophorese.

Z. Rheumaforsch. 17, 226 (1958)

37. NAKAMURA, R.M., R. MAGSAYSAY, J. FORD and G.M. KUNITAKI:
Significant variations in commercial C-reactive
protein antisera.
Amer. J. Clin. Pathol. 44, 290 (1965)
38. NILSSON, L.A.:
a) Immunodiffusion analysis of human, monkey and rabbit
acute phase proteins.
Int. Arch. Allergy 32, 545-562 (1967)
b) Comparative testing of precipitation methods for
quantitation of C-reactive protein in blood serum.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 73, 129-144 (1968)
39. NISHIMURA, K.:
Gel diffusion and immunoelectrophoretic studies of
C-reactive protein with particular reference to its
presence in hemoglobin SS disease.
J. Kyoto. 65, 1193 (1959)
40. NISHIMURA, E.T., S. TAKAHARA and Y. HOKAMA:
Interrelationship of catalase and C-reactive protein
in acatalasemic erythrocytes.
Arch. Biochem. 126, 121-130 (1968)
41. OTTAVIANI, A.:
La proteina C nel siero e nel secreto nasale in
alcune affezioni delle vie aeree superiori. Ricerche
sierologiche ed immunoelettrophoretiche.
Arch. italiano otol rinol. laringol. 70, 157 (1959)
42. OUCHTERLONY, Ö.:
Diffusion in gel methods for immunological analysis.
Progr. Allergy 5, 1 (1958), S. Karger, Basel-New York
43. PARKER, W.L., W. STACKI and J.C. WILT:
C-reactive protein in virus infection.
Cand. Med. Ass. J. 87, 791 (1962)

44. PATTERSON, L.T., J.M. HARPER and R.D. HIGGINBOTHAM:
Association of C-reactive protein and circulating
leucocytes with resistance to Staphylococcus aureus
infection in endotoxin-treated mice and rabbits.
J. Bact. 95, 1375-1379 (1968)
45. PEREZ-MIRANDA, M. and H. GÖTZ:
C-reactive protein a normal immunoglobulin.
Lancet (London) II, 1305 (1968)
46. PERIMAN, E., J.G.M. BULLOWA and R. GOODKIND:
An immunological and electrophoretic comparison of
the antibody to C-polysaccharid and C-reactive protein
of acute phase serum.
J. Exper. Med. 77, 97 (1943)
47. PHILLIPSON, L. and E. TVETERAS:
C-reactive protein in infancy. Its appearance during
the first year of life, transplacental passage and
electrophoretic pattern.
Acta Pediatr. 46, 1 (1957)
48. RAPPORT, M.M., A.E. SCHWARZ and L. GRAF:
C-reactive protein in patients following operation.
Ann. Surg. 145, 321 (1957)
49. RAY, J.G. jr. and D.E. SHAY:
a) Agar-gel precipitin-inhibition technique for C-reactive protein determinations.
I. Preliminary evaluation of technique.
Appl. Microbiol. 13, 297-300 (1965)
b) Agar-gel precipitin-inhibition technique for C-reactive protein determinations.
II. Degree of sensitivity and reproducibility.
Appl. Microbiol. 13, 301-304 (1965)

50. RENGGER, F., R. KANEHL und E. KANEHL:
(Studies on the action of C-reactive proteins in relation to current liver tests.)
Untersuchungen über das Verhalten des C-reaktiven Proteins in Beziehung zu den gebräuchlichsten Leberproben.
Acta Hepatosplen 12, 337-351 (1965), Stuttgart
51. RILEY, R.F., M.K. COLEMAN and Y. HOKAMA:
Behavior of the C-reactive protein during purification and electrophoretic characterization.
Clin. Chim. Acta 11, 530-537 (1965)
52. RILEY, R.F., M.K. COLEMAN and Y. HOKAMA:
Effects of drugs on Cx-protein responses in the rabbit.
Arch. Int. Pharmacodyn. 148, 61-81 (1964)
53. ROANTREE, R.J., F.A. PEZOLD and L.A. RANTZ:
The identification of the C-reactive protein and various antibodies in the serum gamma globulin obtained by continuous flow paper electrophoresis.
Clin. Res. Proc. 5, 159 (1957)
54. ROSSI, W. e E. BOSCHETTI:
C-reactive protein in injured patients and its clinical significance.
La proteina C-reattiva nei traumatizzati e suo significato clinico.
Chir. Ital. 19, 211-224 (1967)
55. ROZANSKY, R. and B. BERCOVICI:
C-reactive protein during pregnancy and in cord blood.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 92, 4 (1956)

56. SAKAMOTO, Y.:
Studies on free amino-acids and C-reactive protein
in perilymph of guinea pigs.
J. Otorhinolaryng. Soc. Jap. 67, 1204-1214 (1964)
57. SCHEIFFARTH, F. und H. GÖTZ:
Zur Differentialdiagnose von Proteinveränderungen
pathologischer Seren.
In: HENNING, N.: Praktische Ergebnisse neuer klini-
scher Forschung. Seite 15. Schattauer-Verlag Stutt-
gart 19
58. SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ und BAIGGER:
Immunelektrophoretische Phänomene bei der Analyse
pathologischer Seren.
Med. Welt 51, 2611 (1963)
59. SCHEIFFARTH, F., M. PEREZ-MIRANDA und H. GÖTZ:
Nachweis des C-reaktiven Proteins in normalen Seren.
Blut (im Druck)
60. SCHEIDEGGER, J. T.:
Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse.
Intern. Arch. Allergy 7, 103 (1955)
61. SCHULTZE, H.E., G. SCHWICK, J. SONNET, J. HEREMANS
and T.L. MICHAUX:
Gamma-X-Globulin, eine immunelektrophoretisch
nachweisbare Gamma-Globulin-Komponente mit Beziehun-
gen zum C-reaktiven Protein.
Klin. Wschr. 38, 62 (1960)
62. SCHWARZ, G.:
Das C-reaktive Protein. Steinkopff, Darmstadt 1963
63. SELMAN, D. and A. HALPERN:
Pitfalls in the determination of C-reactive protein,
an acute phase reactant.
Angiology 7, 292 (1956)

64. SHARMA, K.B. and S.L. BHATIA:
C-reactive protein in normal pregnancy and in pregnancy with heart disease.
Indian J. Med. Res. 53, 942-944 (1965)
65. SHAY, D.E. and J.G. RAY jr.:
Agar-gel precipitin-inhibition technique for C-reactive protein determinations.
III. Quantitation of C-reactive protein in serum specimens.
Appl. Microbiol. 13, 305-307 (1965)
66. SINGER, J.M., C.M. PLOTZ, E. PADER and S.K. ELSTER:
The latex fixation test.
III. Agglutination test for C-reactive protein and comparison with the capillary precipitin method.
Amer. J. Clin. Pathol. 28, 611 (1957)
67. SWIFT, H.F., A.T. WILSON and R.C. LANCEFIELD:
Typing group A hemolytic streptococci by M precipitin reactions in capillary pipettes.
J. Exper. Med. 78, 127 (1943)
68. TENENBAUM, B.:
Immunoelectrophoretic localisation of C-reactive protein.
Pol. Arch. Med. Wewnet. 35, 831-834 (1965)
69. TILLET, W.S. and T. FRANCIS:
Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus.
J. Exper. Med. 52, 561 (1930)
70. TYLER, C.W. and T.J. ROESS:
C-reactive protein in pregnancy.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 73, 837 (1957)

71. VAJDA, G., L. ELIAS and L. BAKOS:

Data concerning the mechanism of autohaemotherapy
in polyarthritic patients.

Z. Immunitaetsforsch. 133, 1-6 (1967)

72. VEDROS, N.A. and C.W. FISHEL:

The presence of C-reactive protein in fractionated
normal human sera.

J. Infect. Dis. 114, 429-434 (1964)

73. WADSWORTH, C.:

A slide microtechnique for the analysis of immune
precipitates in gel.

Inter. Arch. Allergy 10, 355 (1957)

74. WERNER, B.:

Das C-reaktive Protein. Eine Übersicht.

Med. Mschr. 19, 303 (1965)

75. WOOD, H.F.:

- a) The relationship between the acute phase response
and antibody production in the rabbit.
- b) The Stimulation of Cx-reactive protein response by
ceratin adjuvants and the relation of this response
to the enhancement of antibody production.
 - a) Exper. Med. 98, 311 (1953)
 - b) J. Exper. Med. 98, 321 (1953)
- c) Crystallisation of C-reactive protein following
removed of associated lipid-containing material by
antiserum to normal human beta lipoprotein.
Yale J. Biol. Med. 36, 241-248 (1963)

76. WOOD, H.F. and M. McCARTY:

The measurement of C-reactive protein in human sera.
Comparison of the clinical tests on the basis of a
quantitative method.

J. Clin. Invest. 30, 616 (1951)

77. WOOD, H.F., M. McCARTY and R.J. SLATER:

The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood.

V. Physical-chemical properties of the C-reactive protein crystallized by a modified technique.

J. Exper. Med. 100, 71 (1954)

78. ZACH, J. und K. ZIMMERMANN:

Zur Lokalisation des C-reaktiven Proteins im Eiweißspektrum des Serums.

Klin. Wschr. 37, 160 (1959)

L e b e n s l a u f

Am 24. September 1935 wurde ich, Yehia El-Moawen, in Alexandrien geboren. Ich besitze die ägyptische Staatsangehörigkeit und bin islamischen Glaubens.

Die Volks- und Oberschule besuchte ich in Alexandrien.

Im September 1956 bestand ich das Abitur und wechselte daraufhin zur Militär-Akademie über. Nach 18 Monaten mußte ich jedoch mein Studium aus gesundheitlichen Gründen unterbrechen.

Mit dem Studium der Medizin begann ich im SS 1959 an der Universität Hamburg, wo ich am 27. Oktober 1960 das Vorphysikum bestand. Anschließend schrieb ich mich an der Universität Erlangen-Nürnberg ein. Das Physikum bestand ich am 12. August 1965 in Erlangen. Am 14. Februar 1969 legte ich das Staatsexamen mit dem Gesamturteil "gut" ab.

Seit dem 1. März 1969 bin ich als Medizinalassistent bei dem Anatomischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg tätig.

Offsetdruck Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
